

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

POUR LE

587 N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

André BARBERY

Né le 12 juillet 1914, à Ballancourt (Seine-et-Oise).

Contribution à l'Étude

de la

Valeur de la Réaction de Schick

Président : M. L. TANON, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

André BARBERY

Né le 12 juillet 1914, à Ballancourt (Seine-et-Oise).

Contribution à l'Étude
de la

Valeur de la Réaction de Schick

Président : M. L. TANON, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	Maurice VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	TROISIER.
Clinique de cardiologie	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	LAUBRY.
Assistance médico-sociale	Clovis VINCENT.
	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	CHEVALLIER. Pathologie médicale.
BARIETY Pathologie médicale.	COSTE Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	DOGNON Physique.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	FÉY Urologie.
BEZANÇON	FUNK Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GALLIARD Parasitologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BULLIARD ... Histologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
CATHALA Pathologie médicale.	

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.

MM.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.
 AGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULE.
 CHABROL.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROcq.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUÉNU.
 VELTER.

Clinique chirurgicale

MM.
 ECALLE.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*Faible gage de mon affection et de mon
reconnaissance filiales.*

A MA FIANCEE

Témoignage de ma profonde affection.

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

Conseiller Technique Sanitaire au Ministère de la Santé Publique.

Inspecteur Général des Services Techniques d'Hygiène
à la Préfecture de Police.

Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

Hommage de gratitude et de respect.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

1933-34 MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

1934-35 MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOIDIN

1936 MONSIEUR LE DOCTEUR BOIDIN

Externat :

1936 MONSIEUR LE DOCTEUR BAZY

1937 MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE

MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE

1938 MONSIEUR LE DOCTEUR BOIDIN

La réaction Schick consiste dans la détermination de l'immunité diphtérique, c'est une réaction aujourd'hui classique; sa technique et son interprétation sont nettement précisées. Et l'on sait qu'une réaction positive indique un état réceptif pour une infection diphtérique; au contraire une réaction négative est un test d'immunité.

Cette intradermo-réaction est-elle infaillible ? Depuis longtemps déjà de nombreux auteurs ont insisté sur les défaillances de la réaction de Schick. Pour notre part nous avons pu observer quelques cas atypiques.

C'est pourquoi M. le Professeur TANON et M. CAMBASSÉDÈS nous ont inspiré l'objet de cette étude dans laquelle nous proposons de rechercher quels sont les facteurs susceptibles de fausser cette réaction.

Nous allons adopter le plan suivant : après avoir fait un rapide rappel des principes généraux de la méthode de Schick nous diviserons notre sujet en deux chapitres :

— dans le premier nous étudierons les variations de la réaction en fonction de différents vecteurs, c'est ainsi que nous verrons le rôle de l'âge de la profession, de la diphtérie, de la sérothérapie;

— dans le second chapitre nous montrerons quelles peuvent être les défaillances de cette réaction; ces défaillances peuvent être dues à des causes très variables : fatigue, surmenage, maladies associées.

HISTORIQUE

TROUSSEAU dès 1828 et PETER, en 1859, furent les premiers à signaler l'existence d'une immunité diphtérique. ABEL, en 1894, montra que le sang des sujets sains n'ayant pas eu la diphtérie protège le cobaye contre les doses mortelles de toxine diphtérique.

WASSERMANN l'année suivante découvrit que ce pouvoir antitoxique des sérums est variable suivant les individus. En 1904, MARX décela chez le cobaye 1/240^e d'unité antitoxique pour un centimètre cube de sérum en faisant des injections de toxine et de sérum antidiphtérique. ROMER et SAMES obtinrent des résultats identiques en injectant ce mélange dans le derme.

Mais SCHICK, en 1913, jugeant cette méthode trop longue pour être répandue, puisqu'elle partait d'un mélange toxine + sérum, montra que cette intradermo-réaction pouvait se faire à l'aide d'une toxine diluée.

TECHNIQUE

La réaction de Schick consiste dans l'injection intradermique d'une dilution de toxne diphtérique. L'Institut Pasteur pour réaliser cette injection fournit :

— ou une toxine diluée, livrée en tubes scellés et prête à l'emploi;

— ou une toxine pure, stabilisée et titrée à diluer extemporarément. Le taux de cette dilution a varié depuis ces dernières années. Il a ainsi progressivement été amené de 1/600^e au 1/400^e. Les ampoules contenant la toxine prête à l'emploi ou la toxine à diluer sont à conserver à la glacière ou au moins à l'abri de la chaleur et des variations de température, chaque envoi de toxine est accompagné d'une notice indiquant le taux de la dilution pratiqué ou à faire.

Le volume de la toxine diluée à injecter dans l'épaisseur du derme est de un dixième de centimètre cube. Toute quantité supérieure ou inférieure fausse la réaction. En effet ce volume de toxine diphtérique diluée correspond au cinquantième de la dose mortelle en quatre jours pour un cobaye de 250 gr. Chez les sujets réceptifs à la diphtérie; cette injection amène dans les jours suivants une zone érythémateuse à contours bien limités, légèrement surélevée;

on observera dans les jours suivants une légère desquamation.

Mais dans quelques cas, en particulier chez les adolescents et chez les adultes, la même injection de toxine diluée peut produire une fausse réaction due aux protéines contenues dans le bouillon véhicule de la toxine diphtérique.

Cette réaction non spécifique, banale, s'oppose à la vraie réaction par des caractères particuliers que révèle l'intradermo-injection de toxine diluée et chauffée. Il se manifeste alors une tache rouge, d'apparition plus précoce qu'en cas de réaction vraie, positive, tache très atténuée dès le 6^e et 7^e jour.

Deux intradermo-réactions seront ainsi nécessaires. L'une avec la toxine diluée, l'autre avec la toxine diluée et chauffée. Ces deux injections seront faites au niveau des faces antérieures des avant-bras.

Lecture de l'intradermo-réaction.

La lecture de la réaction sera effectuée le 7^e jour après ces deux injections. En effet à ce moment les fausses réactions ont presque disparu, par contre la réaction positive est en pleine évolution. D'autre part cette lecture tardive permet de dépister les réactions tardives qui apparaissent dès les 5^e à 8^e jour. Pour interpréter la réaction nous pouvons envisager quatre cas :

1) Aucune réaction ni sur l'avant-bras droit, ni sur l'avant-bras gauche. Réaction négative indiquant un

sujet en état d'immunité diphtérique.

II. Aucune réaction au niveau de l'injection de la toxine chauffée. Mais de l'autre côté plaque érythémateuse à contours nets, légèrement surélevée, de la taille d'une pièce de un franc; c'est une réaction positive, sujet réceptif, susceptible de contracter une infection diphtérique.

III. Au niveau du lieu des deux injections de toxine diluée et de toxine chauffée plaques rouges, toutes deux de tailles à peu près semblables, toutes deux à contours estompés. Leur coloration est d'ailleurs très atténuée au moment de cette lecture tardive au 7^e jour. Dans les jours suivants pas de desquamation. Il s'agit d'une fausse réaction protéinique des deux côtés. La réaction de Schick est négative, le sujet immunisé contre la diphtérie.

IV. Enfin dans un dernier cas, nous envisageons l'existence au niveau de l'injection de toxine non chauffée d'une plaque érythémateuse à contours nets, entourée d'une aréole plus pâle. Au niveau de l'injection de toxine chauffée nous constatons une plaque à contours irréguliers, non saillante, de dimension variable. Il s'agit d'une réaction positive avec fausse réaction.

Tels sont les éventualités qui se présentent pour l'interprétation de la réaction de Schick. Parfois la discrémiation entre réaction positive et simple réaction protéinique est difficile à faire. Ces réactions « douteuses », après avoir été effectuées à nouveau, peuvent être considérées comme positives.

Ainsi cliniquement nous possédons un moyen facile de déterminer chez les individus, l'état d'immunité ou de réceptivité diphtériques, puisque nous savons que :

- réaction négative signifie immunité;
- réaction positive affirme la réceptivité.

De plus nous devons ajouter que cette immunité diphtérique peut être mise en évidence en dosant les antitoxines dans le sérum par la méthode d'Ehrlich-Ramon. Celle-ci consiste à observer la mort ou la survie des animaux ayant reçu des mélanges en quantités variables de sérum à doser et d'une quantité fixe de toxine.

On constate ainsi que la limite de négativité de la réaction de Schick, pratiquée suivant les données classiques correspond au taux antitoxique de $1/30^e$ d'unité par centimètre cube de sérum. Au-dessus de ce taux les réactions sont négatives; au-dessous elles sont positives; nous verrons que ce taux limite n'a rien d'absolu et que chez le même individu nous pourrions observer une baisse brutale de ce seuil d'immunité.

Il existe vis-à-vis de la diphtérie un état réfractaire qui s'installera plus ou moins rapidement et dans cette immunité il faut distinguer :

— une immunité transmise, c'est-à-dire l'immunité du nourrisson;

— une immunité naturellement acquise par infection diphtérique;

— une immunité de contact.

C'est dire que la réaction de Schick qui est le témoin de cette immunité va présenter de nombreuses variations suivant des facteurs extrêmement divers. Et tout d'abord il faut faire une large place *au rôle de l'âge*.

Chez le nouveau-né, d'après PARK, PERKINS, SCHICK, le pourcentage de réactions négatives est aux environs de 95 %. Pour ces auteurs cet état réfractaire qui persiste jusque vers le 6^e mois serait dû à une immunité héréditairement acquise et transmise par l'organisme naturel.

En effet, FISH et WURSGHEIN ont vu que dans 60 % des cas le sang du cordon renferme de l'antitoxine diphtérique. ELRLICH et WASSERMANN ont montré la transmission de l'immunité diphtérique chez le cobaye et chez la chèvre; de même MERNOCKE, ANDERSON et plus récemment ZOELLER et MOURICAND ont constaté qu'il existait une immunité transmise par voie placentaire, mais que cette immunité était transitoire.

D'autre part, on a fait jouer un rôle à l'allaitement et le lait naturel contribuerait dans une certaine mesure à la transmission d'antitoxines diphtériques.

Cette immunité transmise au nouveau-né a été notée depuis longtemps. MARFAN et CHEVALIER ont insisté sur les formes torpides de la diphtérie du nourrisson, formes qui réalisent des cachexies parfois mortelles. D'autrefois elles laissent un état de dystrophie générale (RIBADEAU-DUMAS).

Ainsi chez le nouveau-né grand pourcentage de réactions négatives. Cependant progressivement ces antitoxines acquises héréditairement vont s'éliminer. Ce pourcentage va diminuer d'une façon parallèle pour atteindre son minimum entre deux et cinq ans : 37 %.

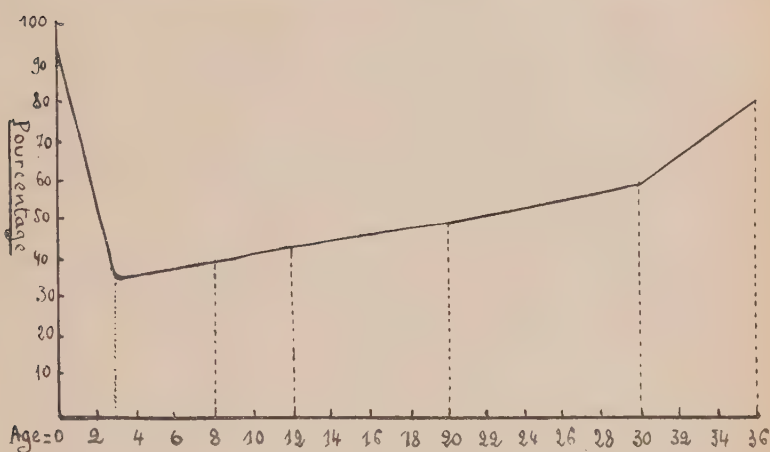
A partir de cinq ans jusqu'à l'adolescence et l'âge adulte interviennent alors deux éléments : l'immunité acquise par maladie et l'immunité de contact. Les réactions de Schick négatives vont augmenter de nouveau et nous constatons :

à 8 ans	40 %	de réactions négatives.
à 12 ans	45 %	—
à 20 ans	50 %	—

C'est ainsi que FRICKER sur 7.883 réactions pratiquées sur de jeunes recrues trouve 4.043 réactions négatives, c'est-à-dire 49 % :

à 30 ans	63 %	de réactions négatives.
à 40 ans	82 %	—
à 45 ans	90 %	—

Nous pouvons représenter par une courbe ces variations de la réaction de Schick en fonction de l'âge. Nous porterons sur l'axe des abscisses l'âge, sur celui des ordonnées, le pourcentage de réactions négatives.



L'immunité diphtérique nous l'avons vu est également une immunité de contact. Suivant que les individus vivent isolément ou en de grandes collectivités, suivant que les sujets travaillent ensemble ou séparément les uns des autres, cette immunité de contact va être plus ou moins importante et nous constatons que la réaction de Schick va être soumise à un deuxième facteur : **la profession.**

La réaction variera de façon opposée dans les professions citadines et dans les professions rurales : dans les professions citadines à grands contacts interhumains, nous observons le maximum de Schick négatifs par suite de la grande fréquence de la diphtérie dans les collectivités.

Au contraire dans les professions rurales nous trouvons un fort pourcentage de Schock positifs. C'est ainsi que FRICKER et FERRABOUC, dans le Haut-Rhin, trouvent :

chez les cultivateurs : 52 % de réactions négatives;
chez les employés, ouvriers, étudiants : 68 % de réactions négatives.

De même H. VINCENT et ZOELLER observent qu'à Belfort, lors d'une épidémie sévère de diphtérie, sur 5.453 sujets, 53 % de réactions négatives. En faisant le décompte d'individus d'origine citadine ou rurale, ils constatent une proportion de réactions négatives plus forte pour les premiers que pour les seconds (67 % contre 49 %).

Il faut de plus tenir compte d'un autre élément qui est la *région considérée*. Nous avons vu que l'indice de réceptivité à l'âge de 20 ans, c'est-à-dire le nombre de réactions positives, est de 50 % environ. Mais il y a des différences notables suivant les départements, de 20 % dans le Morbihan par exemple à 61 % dans l'Ile-et-Vilaine. Il existe en effet des régions où les sujets sont touchés par la diphtérie cliniquement ou d'une façon occulte en très forte proportion avant l'âge de 20 ans.

Une atteinte de diphtérie confère habituellement l'immunité, bien qu'il existe des récides, parfois multiples (P. DURAND). La preuve de cette immunité post-diphtérique peut être donnée par le virage de la réaction de Schick. Nous avons ainsi pratiqué, aux

Enfants. Malades dans le service de notre Maître le Docteur ARMAND-DELILLE, cette réaction à 24 enfants âgés de 4 à 9 ans. Ces enfants avaient tous eu antérieurement une angine diphtérique, angine remontant à une période variable de 4 mois à 2 ans.

Nous signalons cependant que pour 6 sujets nous n'avons pu avoir aucun contrôle possible affirmant la nature diphtérique de l'affection, d'où causes d'erreurs par suite de la confusion avec une angine banale, de défaillances de mémoire.

Chez ces 24 enfants nous avons constaté :

6 réactions franchement positives.

18 réactions négatives.

Nous pouvons rapprocher ces cas de ceux de FRICKER qui chez de jeunes soldats après atteinte diphtérique observe l'existence de 47 % de Schicks positifs.

La diphtérie confère une solide immunité au début. Nous voyons que cette immunité paraît faible puisqu'elle disparaît souvent dans les années suivantes ainsi qu'en témoigne la positivité de la réaction de Schick.

Bien transitoire est l'immunité conférée par la sérothérapie antidiphtérique et il est fréquent de trouver des intradermo-réactions positives même tardivement après l'injection de sérum.

Sur 8 enfants présentant une infection loefflérienne (angines, conjonctivites) auxquels des doses variables de sérum avaient été injectées, de 15.000 à 40.000 unités antitoxiques, nous avons pratiqué au 30^e jour

la réaction de Schick : 5 réactions furent négatives et 9 positives.

Nous avons pu suivre deux de ces enfants à Schick positif et ce n'est que tardivement, l'un vers le 4^e mois, l'autre au cours du 6^e mois que ces réactions devinrent négatives.

En effet chez ces sujets à Schick positif post-sérothérapique, l'immunité diphtérique active n'a pu s'établir. La totalité du sérum a été éliminé. A ce moment la réaction de Schick est positive. Secondairement virage de la réaction par apparition d'anticorps fabriqués par l'organisme lui-même.

Enfin complètement à part ces facteurs susceptibles d'influencer la réaction de Schick quelques auteurs dont HIRZFELD se sont demandés si cette réaction, exprimant la sensibilité à la diphtérie, n'était pas un phénomène lié à un état humoral particulier. Ils ont songé aux *groupes sanguins*.

Leurs recherches ont montré qu'il n'en était rien et qu'à ce point de vue les différences entre les divers groupes sanguins étaient inappréciables. BALGAIRIES a repris cette étude en expérimentant sur 400 sujets où il a pratiqué à la fois la réaction de Schick et la détermination du groupe sanguin. Sur les 400 sujets il y eu :

163 réactions positives soit 40 %.

237 réactions négatives soit 60 %.

Le pourcentage dans les différents groupes sanguins des individus immuns ou réceptifs montre :

Groupes	Schick +	Schick —
A B	3 %	4 %
A	41 %	45 %
B	11 %	10 %
O	45 %	41 %

Si nous comparons les chiffres obtenus dans ces différents pourcentages nous voyons qu'ils sont sensiblement voisins, que le nombre de réactions de Schick positives ou négatives est presque identique

dans le même groupe sanguin. Remarquons d'autre part que les pourcentages pour les groupes A et O sont les plus nombreux.

Ces recherches confirment également les résultats obtenus par FARJOT; elles nous montrent que les chiffres de négativité et de positivité de la réaction de Schick ne semblent pas être liées à un groupement sanguin particulier.

Dans ce premier chapitre nous venons de voir quelles peuvent être les facteurs susceptibles d'influencer la réaction de Schick. Ces facteurs sont extrêmement divers comme variable est l'acquisition de l'immunité diphtérique. De ces facteurs nous en retiendrons trois : l'âge, la profession, l'infection diphtérique antérieure.

L'âge a un rôle primordial sur la réaction de Schick, c'est ainsi que, le nouveau-né mis à part, le pourcentage de réactions négatives est de plus en plus élevé par rapport à l'âge de plus en plus élevé des sujets.

La **profession** joue également. Nous avons un peu arbitrairement divisé les professions en citadines ou rurales. Nous avons vu que ces professions citadines sont celles où nous rencontrons le maximum de réactions négatives.

Enfin dans la grande majorité des cas une *atteinte diphtérique* amène un virage de l'intradermo. Cependant l'influence de la diphtérie est variable et nous avons montré que même après une atteinte loffleriene, nous pouvons observer une positivité de la réaction de Schick.

La réaction de Schick négative indique un état d'immunité vis-à-vis d'une infection diphtérique, c'est dire que les sujets à Schick négatif sont à l'abri de toute diphtérie. Et cependant nous avons pu observer l'existence d'angines diphtériques chez des individus dont les réactions étaient manifestement négatives.

Déjà SCHICK avec GROER et KASSOVITZ admet qu'un bacille de Loeffler à virulence exagérée peut atteindre un individu à réaction négative. Par contre PARK et ZVIGHER en Amérique, RENAULT et LÉVY en France s'opposent au diagnostic de diphtérie en présence de réaction négative et sans faire d'injection de sérum ils voient leurs malades guérir.

Remarquons à ce sujet que les angines diphtériques se manifestent par des signes locaux et généraux d'une intensité extrêmement variables. La gamme des phénomènes morbides peut aller des formes bénignes à guérison rapide aux formes hypertoxyques, dramatiques. Nous allons rapporter les quelques cas de diphtérie survenus chez des sujets à Schick négatif que nous avons pu observer.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

A..., âgé de 14 ans, entre aux Enfants-Malades, le 19 juin 1937 pour des douleurs pharyngées et de la dysphagie. Ces troubles sont apparus depuis quelques heures. L'enfant avait été vacciné en 1932. A l'examen, on constate une amygdale rouge, tuméfiée. Sur son pôle supérieur une membrane blanche. Le reste de la gorge est d'aspect normal. Il existe une adénopathie sous-angulo-maxillaire nette. L'état général est bon; la température s'élève à 37,8. Un prélèvement pratiqué nous montre l'existence de bacilles de Loeffler du type court.

Or, chez ce sujet, la réaction de Schick pratiquée dès son entrée est négative. Par prudence on injecte 10.000 unités antitoxiques de sérum antidiphtérique.

OBSERVATION II

G..., enfant de 12 ans, présente le 20 novembre 1938, une angine à fausses membranes couvrant l'amygdale droite. Le côté gauche est presque intact. On note d'autre part une adénopathie bilatérale. Chez cet enfant il y a un an, alors qu'il était hospitalisé pour bronchite aiguë une réaction de Schick avait été faite.

Elle s'était montrée négative. Nous pratiquons de nouveau un Schick qui est aussi négatif.

Nous pensons à une angine banale mais, après prélèvement, la présence de bacilles diphtériques nous incite à injecter 20.000 U. A. En trois jours, les symptômes disparaissent ainsi que les bacilles.

OBSERVATION III

P..., âgée de 14 ans, entre le 14 mars 1938 à l'hôpital Bichat pour dysphagie apparue depuis la veille. La vaccination avait été pratiquée en 1931. A l'examen, nous notons l'existence de fausses-membranes recouvrant les deux amygdales. Le reste de la gorge est rouge. Adénopathie ganglionnaire bilatérale importante. L'état général est atteint : faciès pâle, pouls à 120, oligurie, quelques vomissements, Tension artérielle à 10 $\frac{1}{2}$, 5. Un prélèvement immédiatement fait nous montre l'existence de bacilles du type moyen. De même, nous pratiquons un Schick qui est négatif.

OBSERVATION IV

J..., âgé de 20 ans, entre le 7 janvier 1937, à l'hôpital Cochin. Il se plaint de douleurs pharyngées. Ces douleurs sont apparues depuis 24 heures à peine. La température est à 38,2. A l'examen, on constate l'existence sur l'amygdale droite d'une fausse membrane; à gauche, amygdalite érythémateuse. Adénopathie bilatérale. L'état général est bon. Le Schick pratiqué dès son entrée à l'hôpital est négatif. Le prélèvement

nous montre l'existence de bacilles diphtériques du type court.

Après la sérothérapie l'angine disparaît. Un prélèvement pratiqué une semaine après est négatif.

OBSERVATION V

B..., âgé de 8 ans, présente depuis huit jours de la dysphagie. A l'examen, on note une angine à fausses membranes recouvrant les deux amygdales. Pas de fièvre, pas d'atteinte de l'état général. Au prélèvement, existence de bacilles de Loeffler. La réaction de Schick est négative.

Ces quelques observations sont à rapprocher de celles citées dans sa thèse par P. RENARD. Les cas de diphtérie chez sujets à Schick négatifs sont cependant peu nombreux et MEERSMAN admet que 1/100 des sujets seulement à réactions négatives pourrait contracter la diphtérie.

Comment admettre ces défaillances de la réaction de Schick ? Un premier fait s'impose. Les angines observées sont-elles des angines diphtériques ou au contraire des angines banales survenant chez des porteurs de bacilles ? Dans les deux cas, angines diphtériques et angines banales chez des porteurs de bacilles, le laboratoire va nous affirmer l'existence de bacilles diphtériques de types variables. C'est seulement sur l'ensemble de signes cliniques que nous pouvons trancher le diagnostic.

En effet, dans les angines que nous avons observées, nous constatons l'existence d'une adénopathie uni ou

bilatérale avec périadénite plus ou moins importante. Nous constatons également une atteinte de l'état général traduisant la toxémie : pâleur, accélération du pouls, oligurie, baisse de la tension artérielle. Enfin, nous avons un dernier test : celui de la rapide guérison par la sérothérapie.

Ces angines sont donc bien de nature diphtérique et nous pouvons rejeter l'éventualité d'angines banales survenant chez des porteurs de germes.

Nous pouvons d'autre part admettre la possibilité d'erreurs dans l'interprétation de la réaction. Cependant la lecture a été faite tardivement le 7^e jour, alors que les réactions protéiniques ont presque disparu et que la vraie réaction est en pleine évolution. De plus, nous avons considéré tout Schick douteux comme positif. Les angines que nous avons pu observer sont donc bien apparues chez des sujets dont la réaction de Schick était franchement négative; d'autre part, ce sont des angines diphtériques.

Comment expliquer cette discordance ? Nous pouvons envisager deux hypothèses.

I. Le dosage d'antitoxines dans le sérum par les méthodes d'ERLICH-RAMON montre que la limite de la négativité de la réaction de Schick correspond à un taux de 1/30 d'uréte antitoxique par centimètre cube de sérum. Nous pouvons supposer ainsi que dans certains cas, cette correspondance entre la négativité de la réaction de Schick et le seuil antitoxique se trouve parfois en défaut.

C'est ainsi que KELOGG et STEVERS ont trouvé chez d'anciens vaccinés des réactions négatives malgré une absence totale d'antitoxine. De même RÖHMER, LÉVY citent cinq cas où des sujets à réactions négatives n'ont pas d'antitoxines dans leur sérum.

Mais, sans aller aussi loin, nous constatons que la limite de négativité de la réaction de Schick est loin de correspondre toujours au taux fixé de $1/30^e$ d'unité. Nous pouvons observer des réactions négatives ou mieux de « fausses » réactions chez des sujets à immunité insuffisante entre $1/60^e$ et $1/100^e$ d'unités antitoxiques par exemple.

Cette notion suffit à rendre compte de la possibilité d'éclosion de la diphtérie chez des sujets à immunité insuffisante au-dessous de $1/30^e$ d'unité antitoxique.

II. Dans une deuxième hypothèse, nous pouvons admettre que les sujets avaient bien auparavant une solide immunité. Mais brusquement à la suite de facteurs variables se produit un fléchissement brutal de ce taux antitoxique. Ces facteurs sont extrêmement variables :

Le *surmenage* et la *fatigue prolongée* peuvent dans une certaine mesure amener une négativation de la réaction de Schick. C'est ainsi que ZKABOGOROFF et KOSTEREFF ont montré que sur une troupe, soumise à une marche forcée de 40 km., certains hommes, Schick négatifs avant la marche devenaient Schick positifs; leur taux d'immunité après un repos de dix jours remontait à son chiffre primitif.

De même FEUILLIE, BIARCARDIE et THIRY ont fait dans leur régiment un deuxième Schick deux mois après le premier. Ils ont constaté que sur 246 réactions négatives, 17 étaient devenues franchement positives. Les auteurs incriminaient comme facteur anergissant, à part l'adaptation à la vie nouvelle et le changement de régime, la fatigue de l'entraînement.

Les épidémies de diphtérie s'observent en toutes saisons. D'une année à l'autre, on observe de grandes variantes quant à la répartition de la morbidité diphtérique. Cependant il y a toujours une recrudescence marquée en hiver et au printemps.

De même pour la réaction de Schick le *facteur saisonnier* peut être incriminé. TUBIASK à Varsovie a montré que le nombre d'enfants à réactions positives était plus élevé en hiver que pendant l'été. On peut donc penser que la sensibilité envers la toxine diphtérique subit des oscillations cycliques au cours de l'année.

De même que pour la tuberculose où le rôle des *maladies anergisantes* est bien connu, ces maladies peuvent-elles aussi provoquer un virage temporaire de la réaction de Schick ? Cette hypothèse est déjà ancienne et dès 1913, Schick en publiant ses travaux parle d'une diminution du taux antitoxique sous l'influence de maladies infectieuses telles que la rougeole.

Par contre, RAMON et ZOELLER estiment qu'au cours de la rougeole il y a une stabilité absolue de l'immunité. P. RENARD également chez 13 rougeoleux constate que les résultats de la réaction de Schick

n'ont pas varié sauf pour deux malades qui de Schick négatifs devinrent Schick positifs.

Pour notre part chez 8 enfants de 6 à 9 ans atteints de rougeole et ayant eu auparavant un Schick nettement négatif, nous avons observé qu'un seul présentait une modification de sa réaction qui devint positive. Nous regrettons de ne pas avoir pu suivre un plus grand nombre de cas de rougeoleux ce qui nous aurait permis de contribuer dans une certaine mesure à l'étude de l'anergie causée par la rougeole.

Néanmoins nous nous rangeons à l'opinion classiquement admise qui juge la rougeole sans effet sur le taux des antitoxines diphtériques.

D'autres maladies infectieuses ont été invoquées pour expliquer cette baisse temporaire de l'immunité. C'est ainsi que LEREBoullet, MARIE et BRIZARD ont observé après la scarlatine un virage temporaire de la réaction de Schick. De même, MEERSMAN, RENARD ont montré de leur côté que la grippe semble avoir une action assez marquée surtout pour des immunités voisines du taux limite de $1/30^e$ d'unité. LEREBoullet constate qu'une grippe survenant chez un diphtérique n'aggrave pas son état mais qu'une grippe précédant une diphtérie rend cette diphtérie grave.

Il semble donc que les maladies dites anergisantes provoquent rarement une modification temporaire de la réaction de Schick. Les cas sont rares où on observe un virage de la réaction et ces cas se rencontreraient chez des sujets dont le taux d'antitoxine voisine le taux limite de $1/30^e$ d'unité. La marge de sécurité

est très réduite et le moindre fléchissement de l'immunité due à une maladie intercurrente suffit à ramener la réaction à la positivité.

Enfin, complètement à part, nous devons signaler une dernière cause d'incertitude sur la réaction de Schick. Celle-ci, nous l'avons vu, consiste en l'injection intradermique d'une toxine diphtérique diluée. Le taux de la toxine ainsi que sa dilution sont nettement fixés.

Or, certains auteurs ont pu constater un affaiblissement du pouvoir toxigène de certains échantillons de toxine diphtérique. C'est un accident exceptionnel certes. Cependant SANDRAS, LE MER et CHAUZY signalent que bien qu'ayant pris de rigoureuses précautions vis-à-vis de la conservation de la toxine et malgré le soin apporté à l'exécution de la réaction de Schick, « ils ont été frappés des variations considérables des résultats de la réaction suivant certaines séries, c'est-à-dire suivant certaines ampoules d'un même envoi.

CONCLUSIONS

Malgré sa valeur presque absolue, il peut y avoir des défaillances dans la réaction de Schick. Ces défaillances expliquent la possibilité de diphtérie chez des sujets à réaction négative.

Nous croyons donc pouvoir dégager de cette étude deux points essentiels :

— D'une part, il peut y avoir discordance entre le sens de la réaction et la valeur antitoxique du sérum et c'est ainsi que dans un nombre, certes, très restreint de cas, le seuil de négativité peut correspondre à des taux inférieurs au taux limite de $1/30^e$ d'unité.

— D'autre part, ce taux limite ne semble fournir qu'une marge très réduite de sécurité. Chez les sujets dont la valeur antitoxique humorale dépasse à peine ce taux limite le moindre fléchissement de l'immunité (surmenage, maladies intercurrentes) suffit à ramener la réaction à la positivité.

Quoiqu'il en soit ces défaillances sont rares, 1/100^e des cas environ, et n'enlèvent en rien de sa valeur à la réaction de Schick.

Vu, Le Président de la Thèse,

L. TANON.

Vu, Le Doyen,

M. TIFFENEAU.

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARMAND-DELILLE et MARIE. — La réaction de Schick; sa technique et ses applications à la prophylaxie de la diphtérie. *Presse Médicale*, 1921, XXIX, p. 43.
- ARMAND-DELLILE. — La réaction de Schick. *Annales de Médecine*, 1922, XI p. 435.
- AUDIBERT. — Intradermo-réaction à la toxine diphtérique, réaction de Schick. *Thèse de Paris*, 1921.
- AVIRAGNET, WEILL-HALLÉ. — L'immunité naturelle à l'égard de la diphtérie, et la réaction de Schick. *Pathologie infantile*, Mai 1920, n° 5, p. 65.
- BIGUET et PARROT. — Sur certains résultats paradoxaux de réaction de Schick. *Soc. Biol.*, 1922, p. 132.
- BLAN. — The Schick test, its control, and active immunisation against diphteria *New-York, Med. Journal*, 1920.
- BALGAIRIES. — Réaction de Schick et groupes sanguins. *Annales de Médecine légale*, Octobre 1934, n° 8.
- BOUTELIER. — La diphtérino-réaction. *Revue Méd. Française*, 1924.
- COLLEULS et ZOELLER. — Prophylaxie de la diphtérie. Application de l'intradermo-réaction à la toxine diphtérique. *Soc. Méd. Milit. Franç.*, 1922, p. 22.
- COPEMAN. — Experiences With Schick test and active immunisation against diphteria. *Proceed Royal Society of Med*, XI, p. 43.
- CRUICKSHARK. — The Schick test and immunity to diphteria. *Lancet*, Janvier 1928, p. 76.
- CURDEL et WURSTENBERG. — Résultats de la réaction de Schick, après vaccination active antidiphtérique. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Février 1935 p. 1871.
- DÉCKENON. — The Schick test for the determination of

- susceptibility to diphtheria. A record of 100 cases
Lancet 1922, p. 312.
- DUDLEY. — The Schick test, diphtheria and scarlet fever. *Med. Research Council*, n° 75.
- FARJOT. — Réaction de Schick et groupes sanguins. *Société de biologie de Lille*, séance de Mai 33.
- FEUILLIE, BLARCARDI et THIRY. — Une réaction de Schick négative répond-elle de l'avenir. *Société de Médecine militaire française*, n° 3.
- Positivation de réactions de Schick négatives sous l'influence de facteurs érologiques. *Société de biologie*, n° 4, p. 367.
- FRICKER. — La réaction de Schick; ses rapports avec l'endémie diphtérique en France. *Archives de Médecine et de Pharmacie militaires*, tome CII, n° 1.
- FRIEDBERGER (E.), BOCK et FURSTENHEIN. — Normal antibody curve of man at various ages and its significance for explanation of Schick and Dick skin reactions. *Exp. Therap.*, 1929, n° 64, page 294.
- GAUTRELET. — Le conditionnement physiologique de la réaction de Schick. *Presse Médicale* n° 48, 1935.
- Etude physiologique de la réaction de Schick. *Thèse de Paris*, 1934.
- GRASSET et PERRET GENTIL. — La réaction de Schick dans l'appréciation de l'immunité antidiphtérique des noirs de l'Afrique du Nord. *C. R. de la Société de biologie*, N° 28, séance du 22 juillet 1933.
- HERSEVAL et CLEVERS. — Etude expérimentale de la réaction de Schick. *C. R. de la société de biologie*, 1923.
- HERSEVAL et NELIS. — La diphtéro-réaction chez le lapin et le cobaye. *C. R. de la société de biologie*, 1924.
- HESDORFFER. — Variations in reaction to schick test. *J. Pédiatrie*, Mars 1933.
- JOBIN. — Réaction de Schick et vaccination. *Bull. méd. Québec*, 1922, p. 45.
- KER et MAC GARRITY. — The Schick test. *Lancet* 1924, CCVI, p. 1339.
- LARGERON. — La diphtéro-réaction. Son application à

l'étude des immunités anti-diphtériques. *Thèse de Paris*, 1922.

LEREBOULLET. — Prophylaxie de la diphtérie et réaction de Schick. *Journal Méd. Franç.*, 1921, p. 422.

— La réaction de Schick. *Paris Médical*, 2 juillet 1923, p. 486.

LEREBOULLET et MARIE. — Réaction de Schick et prophylaxie de la diphtérie. *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, tome XLV, p. 460.

LESNÉ, BOUTELLIER et LARGERON. — Application de la diphtérino-réaction à l'étude de l'immunité antidiphtérique passive chez l'enfant. *Arch. de Médecine des Enfants*, 1924, p. 449.

— La réaction de Schick chez le nouveau-né et chez la mère. *La Pédiatrie*, Juin 1925.

LOUIS MARTIN et LOISEAU. — Réaction de Schick. Vaccination. Le Mouvement sanitaire, Mars 1927.

MEERSMAN. — Réaction de Schick et vaccination antidiphtérique. *Société de Médecine Militaire*, séance du 12 juillet 1934.

MEERSMAN, FRIESS et RENARD. — La diphtérie chez les sujets à réaction de Schick négative, réaction de Schick et taux antitoxique des humeurs. *C. R. de la société de Biologie de Lyon*, séances de Décembre 1932 et de Janvier 1933.

MÉRY et GUIRON. — La réaction de Schick dans la prophylaxie de la diphtérie. *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1921, XLV, p. 458.

MULSOW. — Schick test and active immunization with diphtheria antitoxin. *Journ. Americ. Median Association*, 1921.

NATHAN. — L'immunité et la vaccination diphtérique d'après les travaux récents. *Presse Médicale*, 1920, N° 38, page 86.

NELIS. — Nouvelles recherches sur les variations saisonnières de la réaction de Schick. *Société de biologie*, n° 11, page 1178.

— Au sujet des variations saisonnières de la réaction de Schick. *Société de biologie*, n° 6.

- O'BRIEN et EAGLETON. — Further experiences with the Schick test. *Lancet* 1922, n° 202, page 739.
- O'BRIEN. — The Schick test. *Lancet* 1924, n° 207, p. 44.
- PARISH. — The permanence of the Schick negative state. *The Lancet*, 1928, n° 240.
- PIERRE. — La réaction de Schick tardive. Contribution à l'étude de la valeur de la réaction de Schick. *Société de biologie de Chy.*, n° 23, page 1093.
- POTTER. —, Prophylaxie de la diphtérie et réaction de Schick. *Revue internationale d'hygiène publique*, Juin 1921.
- RAMON et NELLIS. — Réaction de Schick. *Bruxelles médical*, n° 13, page 248.
- RENARD. — La diphtérie chez les sujets à réaction de Schick négative. *Thèse de Lyon*, 1935.
- RENAULT. — Diphterino-réaction et absence d'énergie à la diphtérie dans la rougeole. *Société Méd. des Hôpitaux*, 1920.
- RENAULT et LÉVY. — Pathogénie de la diphtérie secondaire à une réaction de Schick négative. *Société Méd. des Hôpitaux*, 1920.
- De la résistance à l'immunisation antidiphtérique contrôlée par la réaction de Schick. *Pathologie infantile*, Décembre 1921, page 180.
- RIEUX et ZOELLER. — Considérations sur la réaction de Schick en milieu militaire. *Société Méd. des Hôpitaux*, 1920.
- RIST et WEISS. — La réaction de Schick en milieu familial. *Annales de Médecine*, 1922, n° 12, page 356.
- SÉZARY, LÉVY-COBLENTZ et CHAUVILLON. — Les lésions histologiques et signification de la réaction de Schick. *Journal de Médecine de Paris*, n° 42.
- SÉGUY. — Réaction de Schick. *Archives Med. et Pharm. Navales*, 1921, n° 111, p. 367.
- SERGENT et BÉGUET. — Reaction de Schick et recherches des porteurs de germes dans une épidémie scolaire de diphtérie. *Archives de l'Institut Pasteur de l'Afrique du Nord*, 1922, n° 2, page 349.

- SORGE. — Diphtheria morbidity and Schick test. *Pediatrics*, Novembre 1926, page 1176.
- STROL, MARBE et HORTOPAR. — Modification de la réaction de Schick par adjonction de sérum de cheval normal. *La Presse Médicale*, 1936, n° 19.
- TRON. — Réaction de Schick et réaction de Reh dans l'évaluation de l'état d'immunité vis à vis de la diphtérie. *Therapia*, 1937, n° 27, page 30.
- TRON et TORELLI. — Réaction de Schick et réaction de Reh tests de réceptivité et d'immunité vis à vis de la diphtérie. *La Presse Médicale*, 1937, n° 12.
- VERNIEUVE. — La réaction de Schick dans la rhinite diphtérique. *Bulletin de l'Académie royale de Médecine Belge*, 1922, n° 2, p. 478.
- VIALATTE. — Une cause d'incertitude de la réaction de Schick : l'affaiblissement du pouvoir toxogène de certains échantillons de toxine diphtérique. *Société de Médecine militaire française*, 1934, n° 10.
- WAKILL. — Note on result of Schick testing and other remarks on boys of Suva oasis. *Journal Egyptien M. A.*, Mars 1933.
- WÜSTENBERG. — Etude comparative de la réaction de Schick avant et après la vaccination diphtérique. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, Août 1936.
- ZIRGHER. — The Schick test. *Journal Améric. Medec. Association*, 1922.
- ZOELLER. — L'anatoxo-réaction ou protéino-réaction révélatrice de l'allergie diphtérique. *Bulletin de la Société des hôpitaux*, Juillet 1924.

